

Biol Chem, 1995, 270 (8): 3565~ 3573

- 25 Umemura K, Kondo K, Ikeda Y, *et al.* Pharmacokinetics and safety of Z-321, a novel specific orally active prolyl endopeptidase inhibitor, in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol, 1999, 39 (5): 462~ 470

Progress in the Studies of Prolyl Endopeptidase. LI Min, CHEN Chang-Qing (Shanghai Research Center of Biotechnology, The Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200233, China).

Abstract Prolyl endopeptidase (PEP) [EC 3.4.21.26] is a new class of serine protease, which is capable of hydrolyzing a substrate on the carboxyl

site of proline residue located internally in a peptide. It can hydrolyse several peptide hormones and neurotransmitters, so abnormal raise and decrease of PEP activity would result in diseases related to memory and cognition. Specific inhibitor for example JTP-4819 shows a good pharmaceutical effect in reversing scopolamine-induced amnesia in rats. The analysis of crystal structure of PEP from porcine muscle has greatly promoted the research on PEP.

Key words prolyl endopeptidase, serine protease, inhibitor, crystal structure

短时程突触可塑性的功能意义*

贾 凡 周逸峰¹⁾

(中国科学技术大学生命科学学院, 合肥 230026)

摘要 短时程的突触可塑性是突触可塑性的一种重要表现形式, 对实现神经系统的正常功能起着重要作用. 突触的短时程可塑性能够加强突触传递的确定性, 调节大脑皮层兴奋和抑制之间的平衡, 形成神经活动的时间、空间特性, 形成并调节皮层丘脑网络的同步振荡. 突触的短时程可塑性可能也参与了注意、启动效应、睡眠节律和学习记忆等神经系统高级功能的实现.

关键词 突触, 短时程可塑性, 易化, 压抑

学科分类号 Q426, Q424

由于在学习记忆和神经系统发育中的重要作用, 突触的长时程可塑性 (包括长时程增强, LTP 和长时程压抑, LTD) 近 30 年来^[1]一直倍受人们关注. 近年来, 另一种形式的突触可塑性——突触的短时程可塑性也越来越成为各国神经科学家们关注的焦点, 因为它与神经元的信息传递和信息处理等神经系统的基本特性有着密切的关系^[2,3]. 神经系统每时每刻都接受数以千计的来自外界的刺激. 如何从大量的感觉输入中提取有用的信息, 一直是一个令人迷惑的问题. 现在普遍认为突触的短时程可塑性在其中扮演了重要的角色. 本文将短时程突触可塑性的功能意义做一简要综述.

1 短时程突触可塑性的概述

神经系统中化学突触的传递效率并不是恒定的, 突触的活动历史会使突触后电位 (PSPs) 的幅度增强或减小^[3], 这就是突触的可塑性. 如果该可塑性发生在短时程内, 并且能迅速恢复则称为

短时程的突触可塑性. 短时程突触可塑性又分为短时程的增强和压抑作用.

1.1 突触的短时程增强作用

在一些突触中, 重复刺激下 PSPs 的大小会出现明显的增加甚至增加数倍, 这种现象称为突触的短时程增强作用 (short-term enhancement, STE). STE 包括许多成分: 如果 PSPs 的增强作用发生在 1 s 之内, 就称为突触的易化作用 (synaptic facilitation), 易化作用中很快衰减的成分称为 F1, 衰减较慢的成分称为 F2; 发生在短暂的数秒钟之内的突触传递的增强作用, 称为 AUG (augmentation); 如果 PSPs 逐渐增强的过程发生在几分钟之内, 就称为 potentiation. Potentiation 的衰减过程称为 PTP (post tetanic potentiation). 用药理学、

* 中国科学院生物与技术特别支持费资助.

¹⁾ 通讯联系人. 中国科学技术大学生命科学学院视觉研究实验室.

Tel: (0551) 3601436, E-mail: zhoubu@ustc.edu.cn

收稿日期: 1999-12-26, 修回日期: 2000-02-12

遗传学或行为调控的方法可以将这几个成分加以区分。近来,使用更多的是根据其衰减的动力学特性来区分^[4]。它们衰减的时间常数为: F1 大约数十毫秒, F2 大约数百毫秒, AUG 大约几秒, PTP 超过数十秒。短时程增强作用能够对较短时域中的神经活动进行使用依赖性的放大,可能是小到一个突触,大到整个神经回路的时域信息处理的神经机制。

1.2 突触的短时程压抑作用

如果伴随着突触前持续的活动, PSPs 的幅度逐渐减小, 就称为短时程压抑作用 (short-term depression, STD)。在鱼和昆虫中, 视觉和听觉通路上的突触压抑作用导致感觉适应, 并且能改变高级神经元的感受野结构特性。突触压抑作用也与海兔缩腮反应的习惯化有关。与此相反, 具有高度易化作用 (facilitation) 的突触通常只响应高频输入。这说明两种不同形式的短时程突触可塑性很可能是哺乳动物神经系统突触的频率响应特性的决定因素之一。

许多突触是各种作用的混合体。一般情况下, 首先是突触易化作用, 其后是压抑作用。如果压抑作用不是很严重, 其后将依次出现 AUG 和 potentiation, 最后出现 PTP 后恢复至正常水平^[3]。

2 突触短时程可塑性的功能意义

尽管早在 40 年代就有人对短时程的突触可塑性进行研究, 80 年代它又再次引起人们的兴趣, 但使用全细胞膜片钳和细胞内记录技术详细地研究其机理和功能还只是近年来才开始的。现将短时程突触可塑性在神经系统高级中枢中的功能综述如下。

2.1 在海马中的作用

突触的短期可塑性对于保证神经系统信息传递的确定性具有重要作用。单个动作电位所诱发的突触传递是一个不确定的过程。突触传递的几率在不同的突触大小不一样, 有的甚至小于 0.1。而 bursts (簇发) 却能够通过这些不可靠的突触, 准确地传递信息^[5]。对于多突触的研究早已有了这方面的证据。最近, 在海马 CA1 区对单个突触的研究给出了更好的证据。用相隔很近的一对刺激去刺激这些突触。突触对第一个刺激产生反应的概率 $p = 0.2 \sim 0.6$, 这很正常。令人惊讶的是: 当第一个刺激没有诱发突触响应时, 第二个刺激诱发突触传递的概率大于 0.9 (与 p 的大小无关); 当第一

个刺激诱发突触响应时, 第二个刺激诱发突触传递的概率小于 0.1。结果说明了 bursts 能准确地传递神经信息, 这与突触的短期可塑性是密不可分的。当第一个刺激没能诱发突触响应时, 突触的易化作用使得第二个刺激诱发突触传递的概率增大; 当第一个刺激诱发突触响应后, 突触的压抑作用使得第二个刺激诱发突触传递的概率减小。在海马, 突触的可塑性是如此之大, 以致于只要有二个动作电位就可确保突触传递成功。

在海马不同回路的短时程突触可塑性的表现形式也有所区别, 这很可能是它们实现不同功能的神经基础。苔状纤维到 CA3 回路的突触与结合突触的短时程易化作用就有很大的差别。对于前者, 频率小于 1/40 Hz 的刺激也能产生易化, 幅度可以达到 750%, 而且受 LTP 的影响; 对于后者, 只有大于 0.1 Hz 的刺激才能产生易化, 幅度只有 125%^[6]。这与前者的功能是相一致的, 苔状纤维到 CA3 回路的突触可以在很宽的频率范围内整合颗粒细胞的活动, 而且 LTP 能减小整合作用的动态范围^[7]。由此可见, 突触的短期可塑性是实现神经回路功能所必不可少的。为何两个回路突触的短期可塑性有如此大的区别? 这是因为: 前者的突触终扣处有大量的活动区, 在重复刺激下, 一个活动区的钙离子能传到邻近的活动区, 从而增加了突触递质释放的几率。

2.2 在皮层中的作用

突触的短时程压抑作用能调节皮层兴奋和抑制之间的平衡, 从而调控皮层的兴奋程度。皮层回路各种功能的实现依赖于兴奋和压抑之间的平衡, 这个平衡不仅反映了兴奋性、抑制性突触的相对数目, 也反应了它们突触传递的相对强度。而突触强度是一个动态的量, 与在此之前突触前的活动历史有关。对皮层兴奋性和抑制性突触的研究发现: 抑制性突触总体的短时程压抑程度比兴奋性突触的压抑程度要小 (尤其是在高频刺激下), 它们形成和恢复的动力学过程也不相同^[8]。当两种突触被同时刺激时, 它们不同的压抑过程能产生一个具有时间和频率依赖性的突触后反转电位的变化, 这说明兴奋和压抑之间的平衡可以动态地改变。在生理条件下, 一些神经递质如: GABA_B、腺苷等可以改变两种突触的短时程压抑特性, 从而改变其动态平衡。一个具有高兴奋性的回路很敏感, 可以迅速反应, 但是也容易饱和。所以短时程压抑作用对皮层兴奋性进行动态调节, 可以使其在速度、敏感度和

动态范围、稳定性之间达到统一。

短时程压抑作用与皮层增益控制也有密切的关系。皮层神经元接受成千上万的突触传入，引起其发放的动作电位频率从小于 1 Hz 到大于 200 Hz 都有。突触传入的庞大数目和它们很宽的动态频率范围能够掩盖掉空间和时间上的突触活动模式，从而降低皮层神经元对输入的响应能力。皮层内的短时程压抑作用能够提供一个动态的增益控制机制，使得神经元可以平衡慢速率和快速率的传入，并显著提高对突触传入发放模式的细微变化的敏感度。对整合-发放 (integrate-and-fire) 神经元模型的研究表明：当没有突触短时程压抑存在的情况下，调制只影响高频输入 (100 Hz) 的响应，对于低频输入 (10 Hz) 无作用。但是在突触压抑作用下，两种输入都有很强的调制响应特性^[9]。所以，短时程压抑作用对皮层增益控制有重要的作用。需要指出的是，尽管神经元对于传入频率的敏感度下降，但是传入频率的信息并没有丢失，突触压抑加强了神经元对输入频率的微小变化的选择性。同时突触压抑还通过减少神经元对输入频率的选择性，加宽了稳态反应的调频范围。

短时程压抑作用是视皮层细胞的时间响应特性的决定因素之一^[10]。对神经元模型的实验表明，短时程压抑作用能改变神经元频率响应曲线的特性，增加反应幅度、非线性时间域整合程度和对比度依赖性的反应相位漂移。短时程压抑作用很可能是产生方向选择性和对比度适应现象的神经机制。

突触的短期可塑性对皮层反应动力学的作用目前还不是很清楚。用近似生理条件下视觉刺激的随机混合频率刺激来刺激视觉皮层第 4 层^[11]，发现诱发的短时程压抑作用复杂的动力学可以用三组分简单模型来描述，三个组分中一个为易化组分，另外两个为时间常数不同的压抑组分。结合药理学方法，发现两种压抑成分都发生在突触前末梢。这些结果表明，视觉刺激引发的发放可能会导致视皮层突触被明显压抑。短时程的突触压抑作用很可能是视皮层神经元反应的时间特性的决定因素。

2.3 在丘脑中的作用

突触的短期可塑性对丘脑反应的时空特性及信息传递有重要的作用。10 Hz 脉冲刺激去皮层猫的丘脑 VL 核，发现有两种短时程增强作用^[12]：a. 伴随着 IPSPs 减小的去极化；b. 逐渐增加的低阈值反应。二者具有不同的功能作用。这证实了丘脑神经元自身就有短时程突触可塑特性，并且提示突

触可塑性可能可以控制向皮层传递的信息，影响皮层的兴奋性。对丘脑不同核团的电生理研究发现：对丘脑 VL 核的第一次刺激只能兴奋很小的皮层区域，但第二次刺激能产生被大大增强的反应，可以兴奋比第一次大 25 倍的皮层区域^[13]。与之相反，对丘脑 VPL 核的第一次刺激可以兴奋较大的皮层区域，但第二次刺激只能兴奋比第一次小得多的皮层区域。这样在突触的短时程增强和压抑作用的调节下，不同的丘脑传入具有了不同的时空反应特性。

2.4 在皮层丘脑同步振荡中的作用

近来的研究^[14]表明，低频刺激产生的脑节律 (具有生理状态下非快速眼动睡眠的特征) 和短时程的突触过程有联系，表现为去极化的突触反应的增加和 IPSPs 的减小。原来人们认为慢波睡眠 (非快速眼动睡眠) 是真正安静的睡眠，在此状态下皮层几乎没有功能。事实上并非如此，这些低频振荡能够持续地改变皮层丘脑回路的兴奋性，可以特化、重组皮层丘脑回路，加强用来传递活动信息的突触连接。不过，有时这些低频振荡也会发展到病态的程度，形成类似癫痫症状的波形。如前所述，丘脑和皮层本身都有产生突触短时程变化的神经基础。但是，慢波睡眠中的这种能够自维持的低频振荡和神经活动的可塑性变化并没有在去皮层的丘脑或隔离的大脑皮层中发现。可见这一过程需要丘脑-皮层-丘脑回路的无损连接。

慢波睡眠中的短时程可塑性过程包括持续的进行性去极化突触反应和压抑反应的减小。这些变化能导致自维持的振荡和回路中冲动的重复循环，导致靶结构的突触修饰。这很可能与记忆过程有关。慢波睡眠中的活动模式可能是将清醒状态下的活动进行时间上的压缩复制，从而可以巩固这些记忆。

2.5 在一些脑的高级功能中的作用

突触的短期可塑性在一些脑的高级功能 (如：注意、启动效应、学习和记忆等) 的实现中也起着不可替代的作用，而这些功能之间本身就有很密切的关系。注意 (attention)^[15] 能使人或其他动物选择性地处理他们感兴趣的部分，是一个自上而下的心理过程，但是注意本身并不产生感觉。注意能产生启动效应 (priming)，使观察者期望某个感兴趣的事物出现。注意的选择作用对于学习和记忆功能的实现也是必不可少的，否则需要学习的刺激混在大量的不需要学习的刺激之中，很快就会被忘掉。这些心理过程的神经机制一直是人们关心的话题。

近来, 人们发现重复刺激产生的压抑作用很可能是启动效应及注意的神经机制, 而皮层下行回路突触的短时程压抑作用应该是这种重复压抑效应的来源. 实验表明大约 1/4 到 1/3 的下颞叶神经元^[16]表现出明显的重复压抑效应, 其他脑区的神经元也有类似现象. 这种重复压抑效应具有刺激特异性. 重复压抑效应的启动时间非常短, 只需要不到 100 ms. PET、ERP 等脑功能实验证明重复压抑效应确实有一些心理过程中有着非常重要的作用. 重复压抑效应实现这些心理过程的方式目前尚不清楚. Desimone 等^[17]认为特定的事物重复刺激之后, 皮层的这种下行的压抑作用使得只有少数对物体识别起关键作用的神经元没有被压抑. 这种选择性更强的神经活动导致了更快、更有效率的神经响应. 重复压抑效应究竟是不是按照这种方式实现这些心理过程还有待进一步研究.

短时程的突触可塑性作用, 对于神经系统的信息处理和信息传递等基本特性的形成有重要作用, 同时也和神经系统的一些高级功能的形成有关. 但其具体的作用机制远未明了, 尚有待于进一步的研究.

参 考 文 献

- 1 Larkman A U, Jack J J. Synaptic plasticity: hippocampal LTP. *Curr Opin Neurobiol*, 1995, **5** (3): 324~ 334
- 2 Zucker R S. Calcium- and activity-dependent synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol*, 1999, **9** (3): 305~ 313
- 3 Zucker R S. Short-term synaptic plasticity. *Ann Rev Neurosci*, 1989, **12** (1): 13~ 31
- 4 Fisher S A, Fischer T M, Carew T J. Multiple overlapping processes underlying short-term synaptic enhancement. *Trends Neurosci*, 1997, **20** (4): 170~ 177
- 5 Lisman, J E. Bursts as a unit of neural information: making unreliable synapses reliable. *Trends Neurosci*, 1997, **20** (1): 38~ 43
- 6 Salin P A, Scanziani M, Malenka R C, *et al.* Distinct short-term plasticity at two excitatory synapses in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93** (23): 13304~ 13309
- 7 Castro-Alamancos M A, Conors B W. Distinct forms of short-term plasticity at excitatory synapses of hippocampus and neocortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94** (8): 4161~ 4166
- 8 Varela J A, Song S, Turrigiano G G, *et al.* Differential depression at excitatory and inhibitory synapses in visual cortex. *J Neurosci*, 1999, **19** (11): 4293~ 4304
- 9 Abbott L F, Varela J A, Sen K, *et al.* Synaptic depression and cortical gain control. *Science*, 1997, **275** (5297): 220~ 224
- 10 Chance F S, Nelson S B, Abbott L F. Synaptic depression and the temporal response characteristics of V1 cells. *J Neurosci*, 1998, **18** (12): 4785~ 4799
- 11 Varela J A, Sen K, Gibson J, *et al.* A quantitative description of short-term plasticity at excitatory synapses in layer 2/3 of rat primary visual cortex. *J Neurosci*, 1997, **17** (20): 7926~ 7940
- 12 Steriade M, Timofeev I. Short-term plasticity during intrathalamic augmenting responses in decorticated cats. *J Neurosci*, 1997, **17** (10): 3778~ 3795
- 13 Castro-Alamancos M A, Conors B W. Spatiotemporal properties of short-term plasticity in sensorimotor thalamocortical pathways of the rat. *J Neurosci*, 1996, **16** (8): 2767~ 2779
- 14 Steriade M. Coherent oscillation and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends Neurosci*, 1999, **22** (8): 337 ~ 345
- 15 Grossberg S. How does the cerebral cortex work? Learning, attention, and grouping by the laminar circuits of visual cortex. *Spat Vis*, 1999, **12** (2): 163~ 185
- 16 Wiggs C L, Martin A. Properties and mechanisms of perceptual priming. *Curr Opin Neurobiol*, 1998, **8** (2): 227~ 233
- 17 Desimone R. Neural Mechanisms for visual memory and their role in attention. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93** (24): 13494~ 13499

The Functional Significance of Short-term Synaptic Plasticity. JIA Fan, ZHOU Yi-Feng (*Vision Research Laboratory, School of Life Science, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China*).

Abstract Short-term synaptic plasticity is an important expressing form of synaptic plasticity and plays an essential role in the realization of the neural system's normal functions. Short-term synaptic plasticity can make neural information transmission reliable, adjust the balance between excitation and inhibition of cortex, form the spatio-temporal properties of neurons' activity, form and adjust the coherent oscillations in cortico-thalamic networks. Short-term synaptic plasticity may participate in some high-level brain functions, such as attention, priming, sleep rhythm, learning and memory.

Key words synapse, short-term plasticity, facilitation, depression

启 事

本刊 1999 年 26 卷第 6 期 609 页刊登的《共价连接的多肽酶联免疫测定法的研究》一文的第一作者何涛现通讯地址应为: 泸州医学院基础部生物化学教研室, 泸州 646000. 特此补充说明.